

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 39/00	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/34824 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 15. Juli 1999 (15.07.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE98/03819 (22) Internationales Anmeldedatum: 30. Dezember 1998 (30.12.98) (30) Prioritätsdaten: 197 58 400.4 30. Dezember 1997 (30.12.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MAX-DELBRÜCK-CENTRUM FÜR MOLEKULARE MEDIZIN [DE/DE]; Robert-Rössle-Strasse 10, D-13125 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KARSTEN, Uwe [DE/DE]; Oderbruchstrasse 29, D-10407 Berlin (DE); HANISCH, Franz-Georg [DE/DE]; Graf-Gessler-Strasse 6, D-50679 Köln (DE); PAULSEN, Hans [DE/DE]; Hinsbeker Berg 11, D-22399 Hamburg (DE). (74) Anwalt: BAUMBACH, Fritz; BioTez Berlin-Buch GmbH, Patentstelle, Robert-Rössle-Strasse 10, D-13125 Berlin (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	
(54) Title: TUMOUR VACCINES FOR MUC1-POSITIVE CARCINOMAS (54) Bezeichnung: TUMORVAKZINE FÜR MUC1-POSITIVE KARZINOME (57) Abstract The invention relates to vaccines which are based on the molecular structure of human epithelial mucin, MUC1, for combating tumour cells which have remained in the body after surgery or another type of primary therapy (minimal residual disease). Said vaccines are characterised in that they carry O-glycosidically bonded α-N-acetylgalactosamine (GalNAc) or short-chained oligosaccharides on the threonine of the immunodominant region (amino acid sequence PDTRPAP). The inventive vaccines can be used in principle for all MUC1-positive carcinomas. (57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft Vakzinen auf der Grundlage der Molekülstruktur des menschlichen epithelialen Muzins, MUC1, zur Bekämpfung der nach chirurgischer Behandlung oder nach einer anderen primären Therapie noch im Körper verbliebenen Tumorzellen ("minimal residual disease"). Ihre Besonderheit besteht darin, daß sie am Threonin der immundominanten Region (Aminosäuresequenz: PDTRPAP) O-glykosidisch gebundenes α-N-Acetylgalactosamin (GalNAc) oder kurzkettige Oligosaccharide tragen. Die vorgeschlagenen Vakzinen sind bei allen MUC1-positiven Karzinomen prinzipiell anwendbar.		

BEST AVAILABLE COPY

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Letland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LJ	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Tumorstoffe für MUC1-positive Karzinome**Beschreibung**

Die Erfindung betrifft neuartige Tumorstoffe auf der Grundlage der Molekülstruktur des menschlichen epithelialen Muzins (MUC1). Anwendungsgebiet der Erfindung ist die Immuntherapie von Karzinomen.

Epitheliale Muzine sind Glykoproteine mit repetitiven Aminosäuresequenzen und einem hohen Kohlenhydratanteil, die teils membrangebunden sind, teils sezerniert werden und auf vielen Drüsenepithelien vorkommen. Das am besten bekannte epitheliale Mucin ist das membrangebundene MUC1, auch als PEM, PUM, EMA, MAM-6, PAS-O oder Episialin beschrieben (Finn, O., et al., Immunol.Reviews 145:61, 1995), dessen extrazellulärer Teil aus einer variablen Anzahl sich wiederholender Einheiten aus 20 Aminosäuren besteht, den sogenannten "Tandem-Repeats". Das MUC1 ist an sich kein tumorspezifisches Molekül; seine Eignung als Tumorstoffe beruht darauf, daß sein Kohlenhydratanteil bei Tumoren qualitativ und quantitativ verändert ist (Burchell, J., und Taylor-Papadimitriou, J., Epith.Cell Biol. 2:155, 1993). Dabei treten neue Epitope auf, die vom Immunsystem (humorale und zelluläre Abwehr) wahrgenommen werden.

Nach operativer Entfernung des Primärtumors (bzw. nach Strahlen- oder Chemotherapie) muß in der Regel davon ausgegangen werden, daß noch Tumorstoffe im Körper verbleiben ("minimal residual disease"). Diese Tumorstoffe, die eine potentielle Gefahr darstellen, werden durch verschiedene körpereigene Mechanismen bekämpft, deren Wirksamkeit durch eine adjuvante Immuntherapie verstärkt werden kann. Die effektivste adjuvante Immuntherapie ist die Vakzinierung. Zwei Voraussetzungen sind hierfür erforderlich: erstens, daß ein geeignetes Zielantigen (Epitop) auf den Tumorstoffen vorhanden ist, und zweitens, daß es gelingt, eine möglichst stark immunogene, vorzugsweise synthetische Form einer Vakzine herzustellen.

BEST AVAILABLE COPY

Nicht-glykosylierte Oligo-Repeat-Peptide des MUC1 stellen ein geeignetes Zielantigen bei einer Reihe häufiger Karzinome dar (Apostolopoulos, V., und McKenzie, I.F.C., Crit.Rev.Immunol. 14:293, 1994). Die immundominante Region des MUC1 ist das Motiv PDTRPAP, das auf jedem Tandem-Repeat vorhanden ist. Bisherige Versuche, eine Vakzine auf der Basis eines einzelnen Tandem-Repeats zu entwickeln, waren jedoch nicht erfolgreich. Nach dem bisherigen Stand des Wissens ist für das Zustandekommen der immunogenen Konformation des Peptids eine Mindestlänge des Peptids erforderlich, die erst bei 3-5 Tandem-Repeats erreicht wird (Fontenot, J.D., et al., J.Biomol.Struct.Dyn. 13:245, 1995).

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, auf der Basis der Molekülstruktur des menschlichen epithelialen Mucins MUC1 eine Tumorstoffimpfung zu entwickeln, die insbesondere zur Bekämpfung von nach anderen Therapien im Körper noch verbliebenen Tumorzellen geeignet ist.

Bei der immunologischen Untersuchung synthetischer Glykopeptide, die einem Tandem-Repeat des MUC1 entsprechen, wurde überraschend gefunden, daß die Glykosylierung des Threonins innerhalb der immundominanten Region PDTRPAP mit α -GalNAc die Antigenität signifikant erhöht. Bisher war davon ausgegangen worden, daß diese Position bei nativem MUC1 nicht glykosyliert ist. Zu dieser Schlußfolgerung hatten die Annahme, daß eine Glykosylierung die Erkennung von Peptidepitopen in der Regel behindert, sowie Ergebnisse von *in-vitro*-Glykosylierungsversuchen (Stadie, T., et al., Eur.J.Biochem. 229: 140(1995)) geführt. Neueste Untersuchungen (Müller, S., et al., J.Biol.Chem. 272:24780, 1997) zeigen allerdings, daß das Threonin im PDTRPAP-Motiv *in vivo* sehr wohl glykosyliert sein kann. Aus den genannten neuen Ergebnissen wird geschlossen, daß die Antigenität (und im Zusammenhang damit auch die Immunogenität) des MUC1-Tandem-Repeats durch Glykosylierung des Thr im PDTRPAP-Motiv mittels GalNAc oder einem kurzen Oligosaccharid erheblich erhöht wird. Dadurch wird die immunogene Konformation der immundominanten Region bereits von

BEST AVAILABLE COPY

einem einzelnen Tandem-Repeat erreicht. Die Antigenität des glykosylierten PDTRPAP-Motivs in einem Monorepeat übertrifft sogar die des oligomeren, nicht glykosylierten Peptids.

Auf der Basis dieser Entdeckung wird vorgeschlagen, Tumorstoffen verschiedener Molekülgrößen zu entwickeln, die am Thr des PDTRPAP-Motivs durch GalNAc oder ein geeignetes kurzkettiges Oligosaccharid glykosyliert sind. Die Aufgabe der Erfindung wird gemäß Anspruch 1 gelöst, die Unteransprüche sind Vorzugsvarianten.

Die Erfindung soll nachstehend durch ein Ausführungsbeispiel näher erläutert werden.

Beispiel 1

Antigenität von synthetischen, MUC1-abgeleiteten Glykopeptiden

Im folgenden wird die Bindung von monoklonalen Antikörpern gegen das immundominante Motiv PDTRPAP des epithelialen Muzins (MUC1) an synthetische Glykopeptide dieses Muzins mit einer Länge von 20 bzw. 21 Aminosäuren in einem Festphasen-Immunoassay (ELISA) untersucht. Die Glykopeptide mit den Bezeichnungen A1 bis A12 sind in Tabelle 1 aufgeführt. Sie entsprechen einem überlappenden Tandem-Repeat des MUC1 und enthalten 5 potentielle Glykosylierungsstellen (3x Thr, 2x Ser); A1-A9 enthalten ein zusätzliches Ala. Die Glykopeptide unterscheiden sich in der Zahl und Position der Glykosylierungsstellen (siehe Tabelle 1). A1-A9 tragen als Glykane das Thomsen-Friedenreich-Antigen (TF) β -D-Gal(1-3) α -D-GalNAc-O-R, während A11 und A12 lediglich α -D-GalNAc-O-R (das Tn-Antigen) tragen. Die benutzten Antikörper sind: A76-A/C7 (Maus, IgG1, Epitop: APDTRPAP) und MP06 (Maus, IgG1, Epitop DTRPAP) (siehe: Rye, P.D., Price, M.R., eds., ISOBM TD-4 International Workshop on Monoclonal Antibodies against MUC1, Tumor Biol. 19, Suppl.1, 1998).

BEST AVAILABLE COPY

Tabelle 1: Synthetische Glykopeptide; das Peptid entspricht der Grundstruktur des epithelialen Muzins (MUC1). Die immundominante Region ist unterstrichen.

A: Glykosylierung mit TF:

A--H--G--V--T--S--A--P--D--T--R--P--A--P--G--S--T--A--P--P--A
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21

Peptid # Glykosyliert in Position:

A1	5
A2	10
A3	17
A4	6
A5	16
A6	5, 17
A7	5, 16, 17
A8	5, 6, 16, 17
A9	5, 6, 10, 16, 17

B: Glykosylierung mit Tn:

H--G--V--T--S--A--P--D--T--R--P--A--P--G--S--T--A--P--P--A
2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21

Peptid # Glykosyliert in Position:

A11	5, 17
A12	5, 6, 10, 16, 17

BEST AVAILABLE COPY

Die Ergebnisse zeigen, daß die in Position 10 glykosylierten Peptide mit den beiden im Beispiel gezeigten Antikörpern signifikant stärker binden als Peptide, die an dieser Stelle nicht glykosyliert sind. Glykosylierungen an anderen Positionen sind ohne Einfluß. Substitution durch Tn oder TF ist gleichwertig. Das in diesem Beispiel demonstrierte Bindungsverhalten wird von anderen MUC1-Antikörpern geteilt; es gibt aber auch Ausnahmen. Die deutlich erhöhte Antigenität der in Position 10 glykosylierten Peptide läßt sich auch in Inhibitionsversuchen zeigen.

Die Ergebnisse zeigen, daß eine Glykosylierung der immundominanten Region des MUC1-Peptids mittels Tn oder TF die Antigenität signifikant erhöht.

REST AVAILABLE COPY

Patentansprüche

1. Tumorstoffe, enthaltend vom menschlichen epithelialen Mucin MUC1 abgeleitete synthetische Peptide unterschiedlicher Länge, die am Threonin der enthaltenen immundominanten Regionen PDTRPAP glykosyliert sind.
2. Tumorstoffe nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die synthetischen Peptide eine Länge von > 20, vorzugsweise von 40-120 Aminosäuren, haben.
3. Tumorstoffe nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Glykosylierung durch Monosaccharide erfolgt.
4. Tumorstoffe nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Glykosylierung durch α N-Acetylgalactosamin (GalNAc) erfolgt.
5. Tumorstoffe nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Glykosylierung durch kurzkettige Oligosaccharide erfolgt.
6. Tumorstoffe nach Anspruch 1 bis 3 und 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Glykosylierung durch das Disaccharid Gal β -1,3-GalNAc α erfolgt.
7. Verwendung der Tumorstoffe nach Anspruch 1 bis 6 zur Bekämpfung von Tumorzellen aus Mamma-, colorectalen oder Pankreas-karzinomen im Sinne einer aktiven spezifischen Immunisierung.

REST AVAILABLE COPY

Bindung des anti-MUC1-Antikörpers A76-A/C7 an die Glykopeptide A1-A9 und A11-A12.

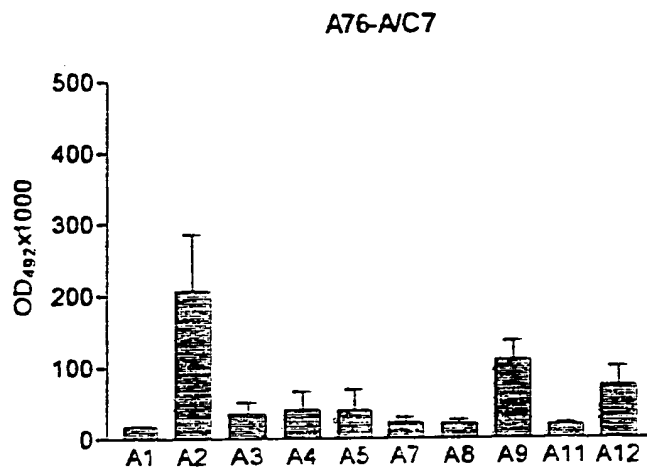


Abb. 1:

Bindung des anti-MUC1-Antikörpers MF06 an die Glykopeptide A1-A9 und A11-A12.

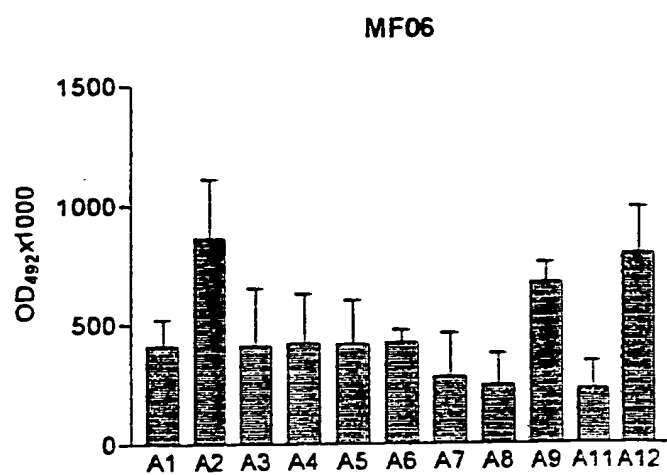


Abb. 2:

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 39/00		A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/34824
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 15. Juli 1999 (15.07.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE98/03819		(61) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 30. Dezember 1998 (30.12.98)			
(30) Prioritätsdaten: 197 58 400.4 30. Dezember 1997 (30.12.97) DE		Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MAX-DELBRÜCK-CENTRUM FÜR MOLEKULARE MEDIZIN [DE/DE]; Robert-Rössle-Strasse 10, D-13125 Berlin (DE).		(86) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 14. Oktober 1999 (14.10.99)	
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KARSTEN, Uwe [DE/DE]; Oderbruchstrasse 29, D-10407 Berlin (DE). HANISCH, Franz-Georg [DE/DE]; Graf-Gessler-Strasse 6, D-50679 Köln (DE). PAULSEN, Hans [DE/DE]; Hinsbeker Berg 11, D-22399 Hamburg (DE).			
(74) Anwalt: BAUMBACH, Fritz; BioTez Berlin-Buch GmbH, Patentstelle, Robert-Rössle-Strasse 10, D-13125 Berlin (DE).			
(54) Title: TUMOUR VACCINES FOR MUC1-POSITIVE CARCINOMAS			
(54) Bezeichnung: TUMORVAKZINE FÜR MUC1-POSITIVE KARZINOME			
(57) Abstract			
<p>The invention relates to vaccines which are based on the molecular structure of human epithelial mucin, MUC1, for combating tumour cells which have remained in the body after surgery or another type of primary therapy (minimal residual disease). Said vaccines are characterised in that they carry O-glycosidically bonded α-N-acetylgalactosamine (GalNAc) or short-chained oligosaccharides on the threonine of the immunodominant region (amino acid sequence PDTRPAP). The inventive vaccines can be used in principle for all MUC1-positive carcinomas.</p>			
(57) Zusammenfassung			
<p>Die Erfindung betrifft Vakzinen auf der Grundlage der Molekülstruktur des menschlichen epithelialen Muzins, MUC1, zur Bekämpfung der nach chirurgischer Behandlung oder nach einer anderen primären Therapie noch im Körper verbliebenen Tumorzellen ("minimal residual disease"). Ihre Besonderheit besteht darin, daß sie am Threonin der immundominanten Region (Aminosäuresequenz: PDTRPAP) O-glykosidisch gebundenes α-N-Acetylgalactosamin (GalNAc) oder kurzkettige Oligosaccharide tragen. Die vorgeschlagenen Vakzinen sind bei allen MUC1-positiven Karzinomen prinzipiell anwendbar.</p>			

BEST AVAILABLE COPY

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Toغو
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/DE 98/03619

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K39/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	F-Y. DUPRADEAU ET AL.: "Solid-phase synthesis and immunoreactivity of penta-O-(N-acetyl-alpha-D-galactosaminyl)-MUC1 eicosapeptide, a glycosylated counter part of the highly immunogenic tandem repeat sequence of carcinoma-associated mucin." BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 4, no. 15, 1994, pages 1813-1818. XP002112481 Oxford, Grossbritannien the whole document --- -/--	1-7

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document: member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search:

18 August 1999

Date of mailing of the international search report:

01/09/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5518 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel.: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Nooij, F

BEST AVAILABLE COPY

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/DE 98/03819

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	J. TAYLOR-PAPADIMITRIOU ET AL.: "Exploiting altered glycosylation patterns in cancer: progress and challenges in diagnosis and therapy." TRENDS IN BIOTECHNOLOGY, vol. 12, June 1994 (1994-06), pages 227-233, XP002075467 Amsterdam, Niederlande table 1 figure 1 ---	1-7
X	WO 88 05054 A (IMPERIAL CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LTD.) 14 July 1988 (1988-07-14) claims ---	1-7
X	WO 90 05142 A (IMPERIAL CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LTD.) 17 May 1990 (1990-05-17) the whole document ---	1-7
A	M. PRICE ET AL.: "Summary report on the ISOBM TD-4 workshop: Analysis of 56 monoclonal antibodies against the MUC1 mucin." TUMOR BIOLOGY, vol. 19, no. suppl. 1, December 1997 (1997-12), pages 1-20, XP002112482 Basel, Switzerland the whole document ---	1-7
A	D. SPENCER ET AL.: "Effect of glycosylation of a synthetic MUC1 mucin-core-related peptide on recognition by anti-mucin antibodies." CANCER LETTERS, vol. 100, no. 1-2, 27 February 1996 (1996-02-27), pages 11-15, XP002112483 Shannon, Ireland abstract figure 1 ---	1-7
A	S. GOLETZ ET AL.: "A sequencing strategy for the localization of O-glycosylation sites of MUC1 tandem repeats by PSD-MALDI mass spectrometry." GLYCOBIOLOGY, vol. 7, no. 7, October 1997 (1997-10), pages 881-896, XP002112484 Oxford, Great Britain abstract ---	1-7

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ational Application No

PCT/DE 98/03819

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	<p>X. LIU ET AL.: "Structurally defined synthetic cancer vaccines: analysis of structure, glycosylation and recognition of cancer associated mucin, MUC-1 derived peptides. "</p> <p>GLYCOCONJUGATE JOURNAL, vol. 12, no. 5, October 1995 (1995-10), pages 607-617, XP002112485 London, Great Britain abstract table 1</p> <p>---</p>	1-7
P,X	<p>U. KARSTEN ET AL.: "Enhanced binding of antibodies to the DTR motif of MUC1 tandem repeat peptide is mediated by site-specific glycosylation."</p> <p>CANCER RESEARCH, vol. 58, no. 12, 15 June 1998 (1998-06-15), pages 2541-2549, XP002112486 Baltimore, MD, USA the whole document</p> <p>-----</p>	1-7

BEST AVAILABLE COPY

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

international application No.

PCT/DE 98/03819

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 7
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Remark: Although claim 7 relates to a method for treating the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This international Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1992)

BEST AVAILABLE COPY

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/DE 98/03819

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 8805054	A	14-07-1988	AT 160361 T	15-12-1997
			AU 1103988 A	27-07-1988
			CA 1339204 A	05-08-1997
			DE 3856072 D	02-01-1998
			DE 3856072 T	12-03-1998
			EP 0341252 A	15-11-1989
			EP 0823438 A	11-02-1998
			JP 10276773 A	20-10-1998
			JP 2501828 T	21-06-1990
			US 5683674 A	04-11-1997
WO 9005142	A	17-05-1990	EP 0442926 A	28-08-1991
			JP 4501719 T	26-03-1992

REST AVAILABLE COPY

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K39/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitrag Anspruch Nr.
------------	--	----------------------

X	<p>F-Y. DUPRADEAU ET AL.: "Solid-phase synthesis and immunoreactivity of penta-O-(N-acetyl-alpha-D-galactosaminyl)-MUC1 eicosapeptide, a glycosylated counter part of the highly immunogenic tandem repeat sequence of carcinoma-associated mucin."</p> <p>BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, Bd. 4, Nr. 15, 1994, Seiten 1813-1818, XP002112481</p> <p>Oxford, Grossbritannien</p> <p>das ganze Dokument</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-7
---	---	-----

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"I" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgetilgt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. August 1999

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

01/09/1999

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.O. Box 5816 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Nooij, F

Formular: PCT/ASA 210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992)

BEST AVAILABLE COPY

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>X. LIU ET AL.: "Structurally defined synthetic cancer vaccines: analysis of structure, glycosylation and recognition of cancer associated mucin, MUC-1 derived peptides. "</p> <p>GLYCOCONJUGATE JOURNAL, Bd. 12, Nr. 5, Oktober 1995 (1995-10), Seiten 607-617, XP002112485 London, Grossbritannien Zusammenfassung Tabelle 1</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-7
P,X	<p>U. KARSTEN ET AL.: "Enhanced binding of antibodies to the DTR motif of MUC1 tandem repeat peptide is mediated by site-specific glycosylation."</p> <p>CANCER RESEARCH, Bd. 58, Nr. 12, 15. Juni 1998 (1998-06-15), Seiten 2541-2549, XP002112486 Baltimore, MD, VSA das ganze Dokument</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-7

BEST AVAILABLE COPY

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/ 03819

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 7
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Bemerkung: Obwohl der Anspruch 7
sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen
Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich
auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgetaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung, diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören:

ationales Aktenzeichen:

PCT/DE 98/03819

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 8805054 A	14-07-1988	AT 160361 T	15-12-1997
		AU 1103988 A	27-07-1988
		CA 1339204 A	05-08-1997
		DE 3856072 D	02-01-1998
		DE 3856072 T	12-03-1998
		EP 0341252 A	15-11-1989
		EP 0823438 A	11-02-1998
		JP 10276773 A	20-10-1998
		JP 2501828 T	21-06-1990
		US 5683674 A	04-11-1997
WO 9005142 A	17-05-1990	EP 0442926 A	28-06-1991
		JP 4501719 T	26-03-1992

BEST AVAILABLE COPY